

Ruksolitiniibi

Jakavi 5, 15 ja 20 mg tabletti, Novartis Pharma

Jakavi on tarkoitettu primaarista myelofibroosia (krooninen idiopaattinen myelofibroosi) ja polysytemia veran tai essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia sairastavien aikuispotilaiden oireiden tai sairauteen liittyvän splenomegalian hoitoon. Lääkkeen yleisimmät haittavaikutukset ovat trombosytopenia, anemia sekä neutropenia.

Myelofibroosi on krooninen myeloproliferatiivinen sairaus, jonka aiheuttaa hematopoieettisten solujen, etenkin megakaryosyyttien, patologinen proliferaatio ja tähän liittyvä luuytimen sekundaarinen fibroosi. Taudin etiologiaa ei tunneta. JAK2-geenin mutaatio on noin 60 %:lla myelofibroosipotilaista.

Tätä harvinaista (ilmaantuvuus noin 1/100 000 / vuosi) tautia todetaan tavallisimmin 40–70-vuotiailla joko primaarisena tai sekundaarisena polysytemia veran (PV) tai essentiellin trombosytoosin (ET) edetessä myelofibroosiksi. Oireet aiheutuvat mm. anemiasta ja suurentuneesta pernasta sekä taudin edetessä lisääntyneistä yleisoireista, joita ovat voimattomuus, kakeksia, yöhikoilu ja lämpöily.

Myelofibroosi on ennusteeltaan huonoin kroonisista myeloproliferatiivisista sairauksista: mediaani elin aika on noin 69 kuukautta. Tauti leukemisoituu noin 30 %:lla potilaista.

Parantavana hoitona siihen soveltuville potilaille on allogeeninen kantasolujen siirto (alle 60-vuotiaille). Muiden potilaiden kohdalla hoito on oireenmukaista: anemia hoidetaan punasolusiirroin. Erytropoietiinihoitoa voi myös kokeilla, ja vastetta saadaan noin 20–60 %:lle potilaista.

Mikäli suurentuneesta pernasta aiheutuu huomattavia ongelmia, se voidaan poistaa tai sädetetään. Pernanpoistoon liittyy kuitenkin riskejä, ja sädetyksen teho on varsin lyhytkestoinen. Perinteisillä solunsalpaajilla voidaan hillitä tautiin usein liittyvää leuko- ja trombosytoosia, mutta pernan kokoon niiden vaste on huono.

Viime vuosina tietämys taudin syntymekanismista on lisääntynyt. Ennen kaikkea Janus-kinaasi (JAK) / STAT -signaalinvälitysreitin ratkaisevan tärkeä rooli taudin patogeenisissä on saanut aikaan sen, että useita niin sanottuja JAK2-inhibiittoreita on tällä hetkellä kliinisissä tutkimuksissa. Näiden lisäksi myös muita molekyyliä, kuten pomalidomia, tutkitaan myelofibroosin hoidossa.

Jakavi on tarkoitettu primaarista myelofibroosia (krooninen idiopaattinen myelofibroosi) ja polysytemia veran tai essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia sairastavien aikuispotilaiden oireiden tai sairauteen liittyvän splenomegalian hoitoon.

Suosittelu aloitusannos on 15 mg kahdesti vuorokaudessa, jos potilaan trombosyyttiarvo on 100–200 x 10⁹/l ja 20 mg kahdesti vuorokaudessa, jos trombosyyttiarvo on yli 200 x 10⁹/l. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin siitä on potilaalle enemmän hyötyä kuin haittaa. Hoito on kuitenkin lopetettava 6 kuukauden kuluttua, jos pernan koko ei ole pienentynyt tai oireet eivät ole helpottuneet hoidon aloittamisen jälkeen.

Farmakologia

Ruksolitiniibi on Janus- eli JAK-kinaasien JAK1 ja JAK2 selektiivinen estäjä. Nämä kinaasit välittävät useiden hematopoiesin ja immuunitoiminnan kannalta keskeisten sytokiiniin ja kasvutekijöiden signalointia.

Myelofibroosin tiedetään olevan yhteydessä JAK1- ja JAK2-signaaloinnin säätelyhäiriöön, jonka oletetaan perustuvan muun muassa suuriin, kiertäviin, JAK-STAT-reittiä aktivoiviin sytokiiniipitoisuuksiin, aktivoiviin gain-of-function-mutaatioihin (esim. JAK2V617F) ja negatiivisten säätelymekanismien vaimentumiseen.

Ruksolitiniibi poistuu elimistöstä CYP3A4:n ja CYP2C9:n katalysoiman metabolian kautta. Kyseisiä entsyymejä estävät lääkevalmisteet voivat siten lisätä potilaan altistusta ruksolitiniibilille.

Teho

Ruksolitiniibia tutkittiin kahdessa III-vaiheen tutkimuksessa. Ensimmäiseen tutkimukseen (Comfort-1) osallistui 309 hoitoresistenttiä myelofibroosipotilasta, joilla oli palpoiden splenomegalia. Kyseessä oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, jonka ensisijainen tehon päätetapahtuma oli pernan tilavuuden pieneneminen ≥ 35 % lähtötasoarvosta MRI- tai CT-tutkimuksen perusteella.

Toiseen tutkimukseen (Comfort-2) osallistui 219 myelofibroosipotilasta. Kyseessä oli avoin, satunnaistettu tutkimus, jossa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko ruksolitiniibia tai parasta saatavilla olevaa hoitoa.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa sama: pernan tilavuuden pieneneminen ≥ 35 % lähtötilanteesta. Perna pieneni tavoitteen mukaisesti ruksolitiniibiryhmissä 41,9 %:lla (Comfort-1) ja 28 %:lla (Comfort-2) potilaista; kontrolliryhmissä vastaavat tulokset olivat 0,7 % ja 0 % ($p < 0,0001$). Ero ei riippunut siitä, oliko potilaalla JAK2V617F-mutaatiota tai mikä taudin alatyypin oli kyseessä (primaarinen myelofibroosi tai polysytemia veran tai essentiaalisen trombosytemian jälkeinen myelofibroosi). Myös elämänlaatua parantava teho oli merkittävästi parempi ruksolitiniibiryhmissä kuin lumetta saaneilla.

Haittavaikutukset

Ruksolitiniibin yleisimmät haittavaikutukset olivat hematologisia: trombosytopenia ja anemia. Anemiaa ilmeni 82,4 %:lla, trombosytopeniaa 69,8 %:lla ja neutropeniaa 15,6 %:lla.

Kolme yleisintä ei-hematologista haittavaikutusta olivat mustelmanmuodostus (21,3 %), huimaus (15,0 %) ja päänsärky (13,9 %).

Kolme yleisintä ei-hematologista laboratorioarvojen poikkeavuutta olivat ALAT-arvon suureneminen (26,9 %), ASAT-arvon suureneminen (19,3 %) ja hyperkolesterolemia (16,6 %).

Pohdinta

Ruksolitiniibi on ensimmäinen uusista JAK2-inhibiittoreista, joka on nyt saatu kliiniseen käyttöön. Odotuksista huolimatta näyttää tämän lääkkeen ennustetta parantavasta vaikutuksesta ei ole saatu. Niille potilaille, joille kookas perna aiheuttaa suurimmat ongelmat, lääke on varmasti tervetullut apu. Sen sijaan myelofibroosipotilaiden verensiirtoja vähentämään tästä lääkkeestä ei ole.

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu verkkolehdestä 7.2.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Verstovsek S, ym. A double-blind placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012; 366: 799–807.

Harrison C, ym. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012; 366: 787–98.

HYVÄ TIETÄÄ

Jakavi-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 23.8.2012. Valmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdestä Product information.
